

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :

2 267 104

(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 74 13007

(54) Nouveaux dérivés N'-substitués de la N-(phénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-pipérazine.

(51) Classification internationale (Int. Cl.²). A 61 K 31/495; C 07 D 295/00.

(22) Date de dépôt 12 avril 1974, à 15 h 24 mn.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 45 du 7-11-1975.

(71) Déposant : Société dite : FERLUX-LABO S.A., résidant en France.

(72) Invention de :

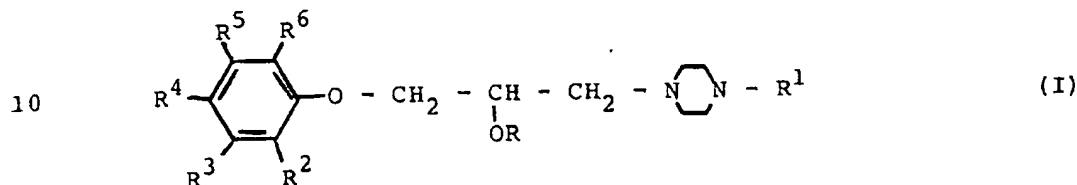
(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Guerbilsky, S.A. Fedit-Loriot, 38, avenue Hoche, 75008 Paris.

BEST AVAILABLE COPY

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés de la N-(phénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-pipérazine substituée en N', et leur application comme substances médicamenteuses, indiquées en particulier dans le traitement de l'hypertension artérielle et des troubles du rythme cardiaque.

Les nouveaux composés selon l'invention répondent à la formule générale :



dans laquelle :

R désigne : - soit un atome d'hydrogène

- soit un radical alkyle inférieur, acyle inférieur, nitro, ou carbamoyle,

R¹ désigne : - soit un groupement $-(\text{CH}_2)_n\text{---R}^7$ dans lequel n peut prendre les valeurs 1, 2 ou 3, R⁷ représente :

a) - soit l'un des radicaux suivants : hydroxy, alcoxy, aryloxy substitué ou non, nitro-oxy, amino, mono- ou dialkylamino, cyano, carboxy, alcoxycarbonyle, aroyloxy substitué ou non, notamment par un ou plusieurs radicaux alcoxy inférieurs, carbazoyle, méthylène-dioxy-3,4-phényle,

b) - soit un groupement $\text{---CO---N} \begin{array}{l} \text{R}^8 \\ \text{R}^9 \end{array}$

dans lequel R⁸ et R⁹ sont identiques ou non et représentent :

- soit un atome d'hydrogène,
- soit un radical alkyle ou alcényle,
- soit un radical phényle substitué ou non,
ou bien R⁸ et R⁹ forment ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle pouvant comporter d'autres hétéroatomes tels que des atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre,

c) - soit un groupement $\text{---CO---NH---N=CH---R}^{10}$
dans lequel R¹⁰ représente un radical alkyle, alcényle, ou phényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements alcoxy inférieurs,

d) - soit le groupement (diméthyl-2,5-pyrrolyl-1)-carbamoyle,

e) - soit, lorsque $n=1$, un groupement $-\text{CH}(\text{OH})-\text{R}^{11}$, R^{11} désignant un radical hydroxyméthyle, alcoxyméthyle, phényle, benzyle,

ou un groupement $-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{Ra} \\ \text{Rb} \end{matrix}$ où Ra et Rb, identiques ou

différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle, ou forment avec l'atome d'azote un hétérocycle tel que pyrrolidino ou morpholino;

2- soit un groupement $-\text{CO}-\text{R}^{12}$

dans lequel R^{12} représente un radical alkyle, alcényle, aralkyle ou aralcényle pouvant être substitués sur le noyau aromatique par un ou plusieurs atomes d'halogène, groupement hydroxy ou alcoxy inférieurs,

3- soit un radical benzimidazolyle

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 et R^6 sont identiques ou non, et désignent :

1) soit un atome d'hydrogène ou d'halogène,

2) soit un groupe alkyle inférieur, alcényle inférieur, nitro, phényle, ou acylamino tel qu'acétamido,

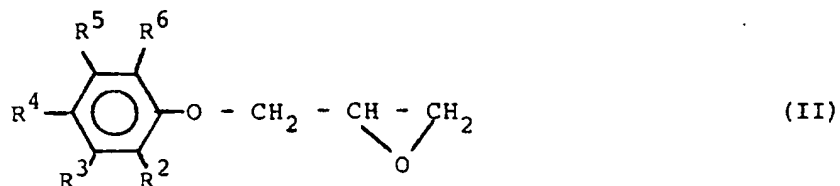
ou bien, parmi ces cinq substituants, deux d'entre eux consécutifs forment avec le radical phényle qui les porte un radical α - ou β -naphtyle, les autres substituants étant de préférence des atomes d'hydrogène.

Les dérivés de l'invention peuvent être sous forme libre ou sous forme de sels d'addition avec les acides organiques ou minéraux, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

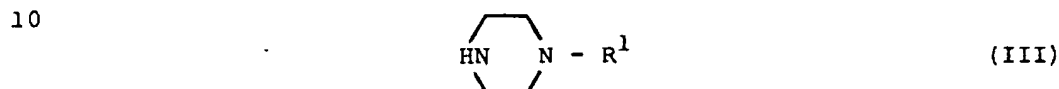
Dans la description de la présente invention, le terme "inférieur" qualifiant un groupe alkyle, alcényle ou alcoxy signifie que ce groupe comporte 1 à 6 atomes de carbone, et le nom d' "halogène" désigne le fluor, le chlore, le brome ou l'iode.

Des composés préférés selon l'invention sont ceux où R^1 est un groupement $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^7$ dans lequel R^7 représente un radical hydroxyle, un radical amino éventuellement substitué par un ou deux radicaux alkyle inférieurs, un radical carboxy ou alcoxy-carboxy, notamment éthoxycarbonyle, un radical carbamoyle, éventuellement substitué par un radical alkyle inférieur, un radical pyrrolylcarbamoyle, ou un radical pyrrolidino-carbonyle.

Les dérivés de l'invention de formule (I), dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, peuvent tous être préparés en faisant réagir un époxyde de formule générale :



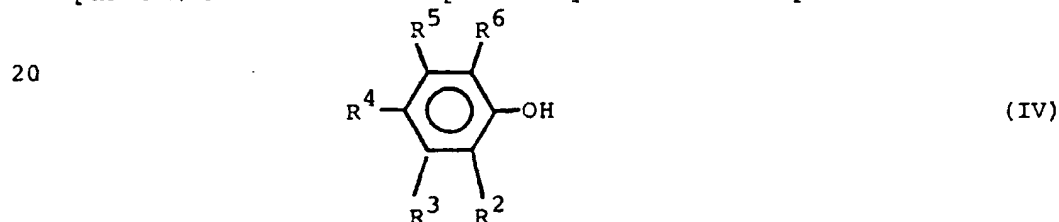
dans laquelle R^2 , R^3 , R^4 , R^5 et R^6 ont la signification déjà mentionnée, sur une pipérazine substituée au niveau de l'un des atomes d'azote, de formule générale :



dans laquelle R^1 a la signification déjà mentionnée.

15 Ladite réaction est effectuée de préférence au sein d'un solvant organique tel que l'alcool éthylique, à la température du reflux, pendant une durée comprise entre 3 et 12 heures.

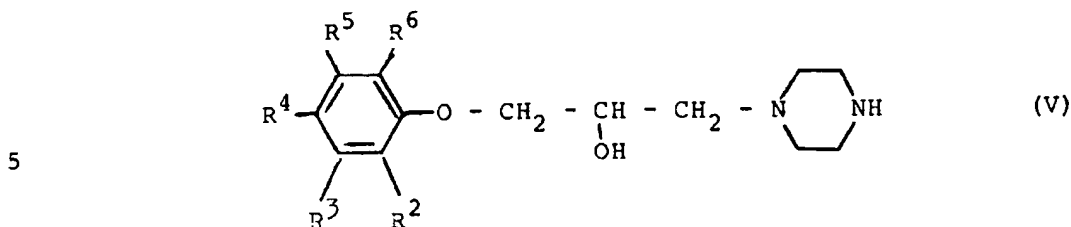
Les époxydes de formule générale (II) peuvent être obtenus par condensation de l'épichlorhydrine sur un phénol de formule :



25 La réaction a lieu dans l'eau, à température ambiante, pendant une durée de 24 heures et en présence d'une base alcaline telle que la soude.

Les pipérazines substituées de formule (III) peuvent être préparées d'après un procédé connu en lui-même, qui consiste à faire réagir sur la pipérazine un halogénure de formule $X-R^1$ dans laquelle X représente un atome de chlore ou de brome. Cette réaction est avantageusement effectuée au sein d'un solvant organique tel que l'éthanol ou la méthyl-éthyl-cétone, porté au reflux, pendant 5 à 20 heures, en présence d'un agent susceptible de fixer l'halogénure d'hydrogène formé, tel que le bicarbonate de sodium ou l'iodure de sodium.

Les dérivés de l'invention de formule (I), dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, peuvent aussi être préparés à partir d'un composé de formule générale :



10 dans laquelle R^2 , R^3 , R^4 , R^5 et R^6 ont la signification déjà mentionnée, par condensation avec un composé de formule $X-R^1$ cité plus haut.

Cette réaction est effectuée de préférence au sein d'un solvant inerte tel que le chloroforme, le dichloréthane, le toluène ou le xylène, la température réactionnelle étant comprise entre la température ambiante et la température du reflux, pendant une
15 durée de 4 à 15 heures, en présence d'un agent capteur d'hydracide tel que le carbonate de potassium ou la soude.

Les composés de formule (V) peuvent être préparés à partir d'un époxyde correspondant de formule (II) par condensation avec l'hexahydrate de pipérazine. La réaction est effectuée de préférence dans l'éthanol, à la température du reflux, pendant une
20 durée de trois à quatre heures.

Les dérivés de formule (I) dans laquelle R est un atome d'hydrogène et R^1 représente :

a) $-CH_2 - CH(OH) - R^{11}$, où R^{11} représente les radicaux déjà
25 mentionnés, peuvent être préparés en faisant réagir un composé de formule (V) avec un époxyde de formule $CH_2 - CH - R^{11}$, à une

température comprise entre 100°C et 150°C.

b) $-(CH_2)_n-CN$, n étant égal à 2 ou 3, peuvent être préparés
30 en faisant réagir un composé de formule (V) respectivement sur l'acrylonitrile ou le cyanure d'allyle, introduit en excès, utilisé généralement comme solvant, à la température du reflux et durant une période pouvant atteindre 24 heures.

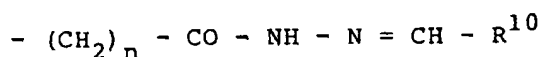
Les dérivés de formule (I), dans laquelle R^1 représente un
35 radical cyanoalkyle, peuvent être utilisés pour obtenir :

- soit les dérivés de l'invention pour lesquels R^1 représente un radical carboxyalkyle, par hydrolyse acide, de préférence à température d'ébullition dans une solution concentrée d'acide chlorhydrique;

- soit les dérivés de l'invention pour lesquels R^1 représente un radical aminoalkyle, par réduction en présence d'un agent réducteur approprié au sein d'un solvant convenable. Il est utilisé avantageusement, comme agent réducteur, l'hydruure d'aluminium et de lithium dans le tétrahydrofuranne.

Les dérivés de formule (I), dans laquelle R^1 représente un groupement $-(CH_2)_n-R^7$, n possédant l'une des valeurs déjà mentionnées et R^7 représentant un radical alcoxycarbonyle, peuvent être utilisés pour obtenir les dérivés de l'invention correspondants pour lesquels R^7 représente un radical carbazoyle. On obtient ces derniers en faisant réagir l'hydrate d'hydrazine, en solution dans l'éthanol, à température du reflux pendant 24 heures.

Les hydrazides selon l'invention ainsi obtenus peuvent être utilisés ensuite pour préparer les hydrazones correspondantes de formule (I) dans laquelle R^1 représente le groupement :



déjà mentionné. Cette préparation est caractérisée en ce que l'on fait réagir lesdits hydrazides sur les aldéhydes de formule générale $R^{10}-CHO$ au sein d'un solvant organique tel que l'alcool absolu porté à reflux.

Les dérivés de formule (I) dans laquelle R^1 représente le groupement $-(CH_2)_n-R^7$, R^7 étant le radical (diméthyl-2,5-pyrrolyl-1)-carbamoyle, sont obtenus également à partir desdits hydrazides en les faisant réagir sur l'acétonylacétone à température d'ébullition.

Les dérivés de l'invention de formule (I), dans laquelle R représente un reste différent d'un atome d'hydrogène, sont obtenus par des procédés connus en eux-mêmes consistant à faire réagir un composé de formule RY , Y étant une fonction labile telle qu'un atome d'halogène, sur un composé de l'invention pour lequel OR est un radical hydroxy. La réaction s'effectue en présence d'un agent susceptible de fixer le composé HY formé.

Les composés de l'invention décrits ci-dessus sont utiles du point de vue pharmacologique, en particulier en ce sens qu'ils agissent préférentiellement sur le système cardio-vasculaire. Ils possèdent, en effet, de remarquables activités adrénolytiques,

hypotensives, anti-hypertensives et anti-arythmiques. Leurs propriétés biologiques les font utiliser avantageusement, en particulier dans le traitement de l'hypertension artérielle et des arythmies cardiaques. La plupart de ces composés possèdent, en
5 outre, de réelles activités antispasmodiques.

Par ailleurs, leur faible toxicité rend possible leur application en thérapeutique humaine.

La présente invention a, d'autre part, pour objet toutes compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principes
10 actifs, un ou plusieurs des dérivés selon l'invention. Ces compositions pharmaceutiques telles que comprimés simples ou dragéifiés, sécables ou non, capsules, gélules, solutés injectables, suppositoires ou même potions, sont préparées selon l'art avec les excipients correspondant aux formes choisies.

15 Les exemples suivants, donnés à titre purement explicatif et nullement limitatif, illustrent la présente invention.

Le tableau I rassemble les formules et points de fusion des dérivés qui ont été préparés dans les exemples par les méthodes préférentielles décrites ci-après. La dernière colonne du tableau
20 fait référence à l'exemple correspondant à la méthode de préparation appliquée.

EXEMPLE 1

Dimaléate de (p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(diisopropyl-carbamoyl-méthyl)-4-pipérazine (composé n° 1).

25 La préparation se déroule en trois étapes :

A. Le p-fluorophénoxy-1-époxy-2,3-propane utilisé comme matière première est préparé en introduisant successivement dans un réacteur 37,40 g de p-fluorophénol, 330 ml d'eau et 16,0 g de soude en pastilles; puis, goutte à goutte, 46,25 g d'épichlorhydrine
30 sous agitation. On laisse le mélange à température ambiante pendant 24 heures, en maintenant une agitation vigoureuse. On traite ensuite le mélange par 3 x 100 ml de chloroforme. La phase organique isolée est séchée sur sulfate de sodium, puis concentrée par évaporation. Le liquide résiduel est distillé sous pression réduite. On obtient un liquide incolore ($E_b_{0,07} = 84^{\circ}\text{C}$; $n_D^{20} = 1,507$).
35 B. La N-(diisopropyl-carbamoyl-méthyl)-pipérazine utilisée également comme matière première est préparée suivant un procédé connu qui consiste à faire réagir la pipérazine elle-même sur la

N,N-diisopropyl-chloracétamide dans la méthyl-éthyl-cétone, en portant à reflux pendant 16 heures.

C. 7,0 g de N-(diisopropyl-carbamoyl-méthyl)-pipérazine sont dissous dans 40 ml d'éthanol. Cette solution est portée à ébullition, et on ajoute lentement une solution bouillante de 5,2 g de p-fluorophénoxy-1-époxy-2,3-propane dans 40 ml d'éthanol. Le mélange réactionnel est chauffé à la température de reflux pendant 10 heures. On laisse refroidir puis on filtre. Le solide obtenu est lavé à l'éther de pétrole. On obtient ainsi, après séchage, la [(p-fluorophénoxy)-3-hydroxy-2-propyl]-1-(diisopropyl-carbamoyl-méthyl)-4-pipérazine. Le traitement à l'acide maléique dans l'acétone permet d'isoler le maléate correspondant (F = 138°C).
Analyse élémentaire : $C_{21}H_{34}N_3O_3F, 2C_4H_4O_4$

	C %	H %	N %
15 théorie :	55,50	6,74	6,69
trouvé :	55,14	6,63	6,35

On prépare par le même procédé, mais à partir des réactifs correspondants, les composés suivants du tableau I :

- composé n° 2 : dimaléate de (p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(éthoxycarbonylméthyl)-4-pipérazine;
- composé n° 3 : dimaléate de (p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(éthoxycarbonyl-2-éthyl)-4-pipérazine;
- composé n° 4 : dichlorhydrate de (p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-cyanométhyl-4-pipérazine;
- composé n° 5 : dichlorhydrate de (p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(hydroxy-2-éthyl)-4-pipérazine;
- composé n° 6 : dimaléate de (p-acétamidophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(hydroxy-2-éthyl)-4-pipérazine;
- composé n° 7 : dimaléate d'(o-allylphénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(hydroxy-2-éthyl)-4-pipérazine;
- composé n° 8 : trimaléate de (p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(diisopropylamino-2-éthyl)-4-pipérazine;
- composé n° 9 : trimaléate d'(o-allylphénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(diisopropylamino-2-éthyl)-4-pipérazine;
- composé n° 10 : trimaléate de (p-acétamidophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(diisopropylamino-2-éthyl)-4-pipérazine;
- composé n° 11 : (p-chlorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(éthoxycarbonylméthyl)-4-pipérazine;

- composé n° 12 : dimaléate de (p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(benzoyloxy-2-éthyl)-4-pipérazine;
 composé n° 13 : dimaléate d'(o-allylphénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(benzoyloxy-2-éthyl)-4-pipérazine;
 5 composé n° 14 : [(diméthyl-2,3-phénoxy)-3-hydroxy-2-propyl]-1-(éthoxycarbonylméthyl)-4-pipérazine;
 composé n° 15 : [(biphénylyl-2-oxy)-3-hydroxy-2-propyl]-1-(éthoxycarbonylméthyl)-4-pipérazine;
 composé n° 16 : (β -naphtoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(éthoxycarbonylméthyl)-4-pipérazine.
 10

EXEMPLE 2

Dimaléate de (p-acétamidophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(isopropyl-carbamoyl-méthyl)-4-pipérazine (composé n° 17).

La préparation s'effectue en deux étapes :

- 15 A. N-(p-acétamidophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-pipérazine.

- On introduit successivement dans un réacteur de 500 ml 116,5 g d'hydrate de pipérazine et 75 ml d'alcool absolu, puis, lentement, 31 g de p-acétamidophénoxy-1-époxy-2,3-propone préparé selon le procédé de l'exemple 1A. Au cours de cette addition, la
 20 température du milieu doit rester inférieure à 35°C. Dès la fin de l'opération, on porte le mélange à la température de reflux pendant 3 heures. On distille l'alcool, ce qui entraîne la majeure partie de pipérazine en excès. Le liquide résiduel est repris par l'eau. En effectuant une nouvelle distillation, on élimine totalement la pipérazine. L'huile très épaisse obtenue cristallise par
 25 refroidissement (F = 60°C).
- B. Dans un réacteur de 1000 ml, on introduit 14,65 g de N-(p-acétamidophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-pipérazine, 6,9 g de carbonate de potassium, 150 ml de chloroforme et 6,75 g de N-isopropyl-chloro-acétamide préparé selon un procédé connu par action de
 30 l'isopropylamine sur le chlorure de chloroacétyle. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 10 heures. La réaction terminée, on ajoute 70 ml d'eau pour solubiliser les sels minéraux. Par décantation, on élimine la phase aqueuse, puis on recueille
 35 la phase organique que l'on acidifie à l'aide d'une solution d'acide chlorhydrique 5N. On récupère la phase aqueuse que l'on alcalinise par addition d'une solution de soude à 10%.

Le produit, sous forme base, est extrait à plusieurs reprises au chloroforme. Les fractions organiques sont réunies et séchées sur sulfate de sodium puis concentrées. L'huile résiduelle dissoute dans l'acétone puis additionnée d'acide maléique conduit au malé-

5 ate, que l'on recristallise dans l'alcool absolu ($F = 160^{\circ}\text{C}$).

Analyse élémentaire : $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4, 2\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$

	C %	H %	N %
théorie :	53,80	6,46	8,95
trouvé :	53,50	6,42	8,92

- 10 On prépare selon le même procédé, mais à partir des réactifs correspondants, les composés suivants du tableau I :
- composé n° 17 : dimaléate de (p-acétamidophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(isopropylcarbamoylméthyl)-4-pipérazine;
- 15 composé n° 18 : dimaléate de (p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(pyrrolidino-carbonylméthyl)-4-pipérazine;
- composé n° 19 : dimaléate de (p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-carbamoylméthyl-4-pipérazine;
- composé n° 20 : chlorhydrate de (p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(triméthoxy-3,4,5-cinnamoyl)-4-pipérazine;
- 20 composé n° 39 : trimaléate de (p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(isopropylamino-2-éthyl)-4-pipérazine;
- composé n° 40 : trimaléate de (p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-benzimidazole-4-pipérazine;
- 25 composé n° 41 : dimaléate de (p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(méthylène dioxy-3,4-benzyl)-4-pipérazine;
- composé n° 46 : dimaléate de (p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(triméthoxy-3',4',5'-benzoyloxyéthyl)-4-pipérazine.

EXEMPLE 3

- 30 Dimaléate de (p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(dihydroxy-2,3-propyl)-4-pipérazine (composé n° 21).

On chauffe à 70°C , 12,7 g de N-(p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-pipérazine préparée selon les conditions opératoires décrites dans l'exemple 2 A. et, sous bonne agitation, on ajoute

35 6,0 g de glycidol. On laisse refroidir; du milieu réactionnel, on récupère le produit qui précipite sous forme d'une résine rouge. La formation du maléate est réalisée dans l'acétone. Les cristaux obtenus sont recristallisés dans l'alcool absolu ($F = 138^{\circ}\text{C}$).

Analyse élémentaire : $C_{16}H_{25}N_2O_4F, 2C_4H_4O_4$

	C %	H %	N %
théorie :	51,45	5,89	5,00
trouvé :	51,15	5,85	4,97

5 On prépare par le même procédé, mais à partir des réactifs correspondants, les composés suivants du tableau I :

composé n° 21 : dimaléate de (p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(dihydroxy-2,3-propyl)-4-pipérazine;

10 composé n° 42 : trimaléate de (p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(morpholino-3-hydroxy-2-propyl)-4-pipérazine;

composé n° 43 : trimaléate de (p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(pyrrolidino-3-hydroxy-2-propyl)-4-pipérazine;

15 composé n° 44 : trimaléate de (p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(diéthylamino-3-hydroxy-2-propyl)-4-pipérazine;

composé n° 45 : dimaléate de (p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(phényl-2-hydroxy-2-éthyl)-4-pipérazine.

20 EXEMPLE 4

Dimaléate de (p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(cyano-2-éthyl)-4-pipérazine (composé n° 22).

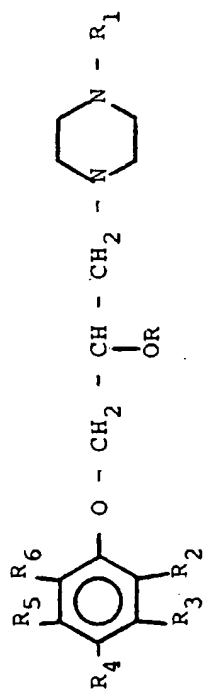
25 A 26,5 g d'acrylonitrile, on ajoute 12,7 g de N-(p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-pipérazine (préparée selon le procédé de l'exemple 2A). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 24 heures. Après évaporation de l'acrylonitrile en excès, on recueille une poudre blanche (F = 90°C). Après reprise par l'acétone puis addition à chaud d'acide maléique, on isole le

30 dérivé sous forme de dimaléate (F = 166°C).
Analyse élémentaire : $C_{16}H_{22}N_3O_2F, 2C_4H_4O_4$

	C %	H %	N %
théorie :	53,40	5,60	7,78
trouvé :	53,23	5,57	7,55

35

TABLEAU I



Comp. n°	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Sel	F°C	Ex. n°
1	H	-CH ₂ -CO-N-CH(CH ₃) ₂ CH(CH ₃) ₂	H	H	F	H	H	2C ₄ H ₄ O ₄	138	1
2	H	-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	H	H	F	H	H	2C ₄ H ₄ O ₄	134	1
3	H	-(CH ₂) ₂ -COOC ₂ H ₅	H	H	F	H	H	2C ₄ H ₄ O ₄	160	1
4	H	-CH ₂ -CN	H	H	F	H	H	2HCl	180	1
5	H	-CH ₂ -CH ₂ -OH	H	H	F	H	H	2HCl	186	1
6	H	-CH ₂ -CH ₂ -OH	H	H	-NH-CO-CH ₃	H	H	2C ₄ H ₄ O ₄	178	1
7	H	-CH ₂ -CH ₂ -OH	-CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	H	H	2C ₄ H ₄ O ₄	162	1
8	H	-(CH ₂) ₂ -N-CH(CH ₃) ₂ CH(CH ₃) ₂	H	H	F	H	H	3C ₄ H ₄ O ₄	125	1
9	H	-(CH ₂) ₂ -N-CH(CH ₃) ₂ CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	H	H	3C ₄ H ₄ O ₄	115	1

TABLEAU I (suite)




Comp. n°	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Sel	F° C	Ex. n°
10	H	$-(CH_2)_2-N-CH(CH_3)_2$ $CH(CH_3)_2$	H	H	-NH-CO-CH ₃	H	H	3C ₄ H ₄ O ₄	115	1
11	H	-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	H	H	Cl	H	H		78	1
12	H	$-(CH_2)_2-O-CO-$ 	H	H	F	H	H	2C ₄ H ₄ O ₄	164	1
13	H	$-(CH_2)_2-O-CO-$ 	-CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	H	H	2C ₄ H ₄ O ₄	156	1
14	H	-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃	H	H	H		56	1
15	H	-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	-C ₆ H ₅	H	H	H	H		huile	1
16	H	-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	H	H	-C ₄ H ₄ -	H	H		huile	1
17	H	-CH ₂ -CO-NH-CH(CH ₃) ₂	H	H	-NH-CO-CH ₃	H	H	2C ₄ H ₄ O ₄	160	2
18	H	-CH ₂ -CO-N 	H	H	F	H	H	2C ₄ H ₄ O ₄	146	2

TABLEAU I (suite)

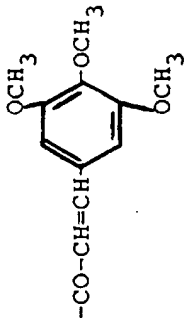
Comp. n°	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Sel	F°C	Ex. n°
19	H	-CH ₂ -CO-NH ₂	H	H	F	H	H	2C ₄ H ₄ O ₄	158	2
20	H		H	H	F	H	H	HCl	180	2
21	H	-CH ₂ -CH-CH ₂ OH OH	H	H	F	H	H	2C ₄ H ₄ O ₄	138	3
22	H	-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	H	F	H	H	2C ₄ H ₄ O ₄	166	4
23	H	-CH ₂ -CH ₂ -COOH	H	H	F	H	H	2HCl	245	5
24	H	-CH ₂ -CH ₂ -NH ₂	H	H	F	H	H	3C ₄ H ₄ O ₄	110	6
25	H	-(CH ₂) ₃ -NH ₂	H	H	F	H	H	3C ₄ H ₄ O ₄	110-5	6
26	H	-CH ₂ -CO-NH-NH ₂	H	H	F	H	H	3HCl	180	7
27	H	-(CH ₂) ₂ -CO-NH-NH ₂	H	H	F	H	H	3C ₄ H ₄ O ₄	135	7

TABLEAU I (suite)

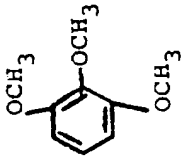
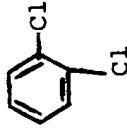
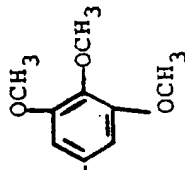
Comp. n°	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Sel	F°C	Ex. n°
28	H	-CH ₂ -CO-NH-NH ₂	H	H	Cl	H	H		110	7
29	H	-CH ₂ -CO-NH-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃	H	H	H		108	7
30	H	-CH ₂ -CO-NH-NH ₂	-C ₆ H ₅	H	H	H	H		huile	7
31	H	-CH ₂ -CO-NH-NH ₂	H		-C ₄ H ₄	H	H		118	7
32	H	-CH ₂ -CO-NH-N=CH- 	H	H	F	H	H	2HCl	225	8
33	H	-CH ₂ -CO-NH-N=CH- 	H	H	Cl	H	H		110	8
34	H	-CH ₂ -CO-NH-N=CH- 	-CH ₃	-CH ₃	H	H	H	2HCl	215	8

TABLEAU I (suite)

Comp. n°	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Sel	F° C	Ex. n°
35	H		-C ₆ H ₅	H	H	H	H		100	8
36	H		H		-C ₄ H ₄	H	H	2C ₄ H ₄ O ₄	100	8
37	H		H	H	F	H	H		130	9
38			H	H	F	H	H	3C ₄ H ₄ O ₄	120	10
39			H	H	F	H	H	3C ₄ H ₄ O ₄ 1/2H ₂ O	154	2
40			H	H	F	H	H	3C ₄ H ₄ O ₄ 1/2H ₂ O	175	2

TABLEAU I (suite)

Comp. n°	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Sel	f°C	Ex. n°
41			H	H	F	H	H	2C ₄ H ₄ O ₄	195	2
42			H	H	F	H	H	3C ₄ H ₄ O ₄	176	3
43			H	H	F	H	H	3C ₄ H ₄ O ₄	158	3
44			H	H	F	H	H	3C ₄ H ₄ O ₄	126	3
45			H	H	F	H	H	2C ₄ H ₄ O ₄	176	3
46			H	H	F	H	H	2C ₄ H ₄ O ₄	150	2

(1) le numéro indiqué dans cette colonne est celui de l'exemple correspondant au procédé de préparation du composé

EXEMPLE 5

Dichlorhydrate de l'acide [(p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-4-pipérazine-1-yl]-3-propionique (composé n° 23).

On solubilise dans 17,5 ml d'acide chlorhydrique concentré 8,2 g du composé n° 22 préparé selon l'exemple 4, utilisé présentement sous forme base. On porte à ébullition pendant 4 heures. On laisse refroidir, puis on filtre le mélange. Le solide obtenu est lavé à l'éther anhydre, puis purifié par recristallisation dans l'alcool à 80% (F = 260°C).

10 Analyse élémentaire : $C_{16}H_{23}N_2O_4F, 2HCl$

	C %	H %	N %
théorie :	48,00	6,31	7,00
trouvé :	47,80	6,34	7,08

EXEMPLE 6

15 Trimaléate de (p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(amino-2-éthyl)-4 pipérazine (composé n° 24).

14,7 g de (p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-cyanométhyl-4-pipérazine (composé n° 4) obtenu selon le procédé de l'exemple 1 C à partir de N-cyanométhyl-pipérazine sont dissous dans 220 ml de tétrahydrofuranne. La solution est ajoutée lentement, sous agitation, à une suspension de 3,10 g d'hydrure de lithium et d'aluminium dans 220 ml de tétrahydrofuranne. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 20 heures, puis versé sur 50 ml d'eau glacée. On agite et on filtre. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium puis concentrée. On isole une huile à partir de laquelle on prépare le maléate du dérivé de l'exemple. Recristallisation dans l'éthanol absolu (F = 110°C).
Analyse élémentaire : $C_{15}H_{24}N_3O_2F, 3C_4H_4O_4$

30

	C %	H %	N %
théorie :	50,20	5,68	6,51
trouvé :	50,36	5,88	6,18

On prépare par le même procédé, mais à partir du composé n° 22 de l'exemple 4, le composé suivant :

35 composé n° 25 : trimaléate de (p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(amino-3-propyl)-4-pipérazine.

EXEMPLE 7

Trichlorhydrate de (p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(carbazoyl-méthyl)-4-pipérazine (composé n° 26).

40 Dans un réacteur contenant 70ml d'alcool absolu, on introduit

successivement 7g d'hydrate d'hydrazine et 23 g de (p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(éthoxy-carbonylméthyl)-4-pipérazine (composé n° 2) sous forme base, obtenue selon le procédé de l'exemple 1C, à partir de N-(éthoxycarbonyl-méthyl)-pipérazine. Après 24 heures de chauffage à reflux, on élimine l'alcool par distillation. Le résidu est repris par de l'éther de pétrole. Le précipité est isolé par filtration puis séché (F = 134°C).

On dissout le solide obtenu dans l'alcool et on ajoute à la solution alcoolique une solution chlorhydrique étherée. On recueille le chlorhydrate, selon l'exemple, qui précipite. On lave et on sèche le précipité (F = 130°C).

Analyse élémentaire : $C_{15}H_{23}N_4O_3F \cdot 3HCl$

	C %	H %	N %
théorie :	39,80	6,20	12,40
trouvé :	39,41	6,00	12,84

On prépare par le même procédé, mais respectivement, à partir des composés 3, 11, 14, 15, 16 de l'exemple 1, les composés suivants :

- composé n° 27 : trimaléate de (p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(carbazoyl-2-éthyl)-4-pipérazine;
- composé n° 28 : (p-chlorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-carbazoylméthyl-4-pipérazine;
- composé n° 29 : [(diméthyl-2,3-phénoxy)-3-hydroxy-2-propyl]-1-carbazoylméthyl-4-pipérazine;
- composé n° 30 : [biphényl-2-oxy)-3-hydroxy-2-propyl]-1-carbazoylméthyl-4-pipérazine;
- composé n° 31 : (β-naphtoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-carbazoylméthyl-4-pipérazine.

EXEMPLE 8

Dichlorhydrate de [(p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-4-pipérazine-1-yl]-acétohydrazone de triméthoxy-3,4,5-benzaldéhyde. (composé n° 32).

Dans un réacteur de 250 ml, on introduit 60 ml d'éthanol absolu, 4,8 g de triméthoxy-3,4,5-benzaldéhyde et 8g de composé n° 26 sous forme base, dont la préparation est décrite dans l'exemple n° 7. Le mélange est porté à reflux pendant 24 heures. Après distillation de l'alcool, on obtient le dérivé sous forme d'huile. On forme le chlorhydrate de l'hydrazone selon la technique classique. (F = 225°C).

Analyse élémentaire : $C_{25}H_{33}N_4O_6F \cdot 2HCl$

	C %	H %	N %
théorie :	52,00	6,12	9,70
trouvé :	51,64	6,22	9,49

5 A partir des autres composés de l'exemple 7, on prépare de la même manière les composés suivants :

composé n° 33 : [(p-chlorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-4-pipérazinyl-1]-acétylhydrazone de dichloro-3,4-benzaldéhyde;

10 composé n° 34 : dichlorhydrate de [(diméthyl-2,3-phénoxy)-3-hydroxy-2-propyl]-4-pipérazinyl-1)-acétylhydrazone de triméthoxy-3,4,5-benzaldéhyde;

composé n° 35 : [(biphényl-2-oxy)-3-hydroxy-2-propyl]-4-pipérazinyl-1)-acétylhydrazone de triméthoxy-3,4,5-benzaldéhyde;

15 composé n° 36 : dimaléate de [(6-naphtoxy-3-hydroxy-2-propyl)-4-pipérazinyl-1]-acétylhydrazone de triméthoxy-3,4,5-benzaldéhyde.

EXEMPLE 9

20 (p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(diméthyl-2,5-pyrrole-1-yl)-carbamoylméthyl]-4-pipérazine (composé n° 37).

On mélange intimement 8g de composé n° 26 (exemple 7) et 2,85 g d'acétylacétone. On chauffe au bain d'huile à 190°C pendant une heure. On laisse refroidir. Le précipité est recueilli

25 par filtration, lavé à l'éther de pétrole, puis séché (F = 130°C).

Analyse élémentaire : $C_{21}H_{29}N_4O_3F$

	C %	H %	N %
théorie :	62,20	7,25	13,80
trouvé :	62,24	7,39	13,71

30 EXEMPLE 10

Trimaléate de (p-fluorophényl-3-diméthyl-carbamoyl-oxy-2-propyl)-1-(diisopropylamino-2-éthyl)-4-pipérazine (composé n° 38).

Dans un réacteur de 250 ml, on introduit 5,37 g de chlorure de diméthylcarbamoyl, 5,3 g de carbonate de sodium, 80 ml de xylène, et 8,8 g de (p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(diisopropylamino-2-éthyl)-4-pipérazine (composé n° 8) obtenue selon le procédé de l'exemple 1. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 24 heures. Après distillation du xylène, on isole

le dérivé sous forme d'une huile brune. On forme le maléate du dérivé de l'exemple selon la méthode classique dans l'acétone. La recristallisation s'effectue dans l'alcool absolu ($T = 120^{\circ}\text{C}$). Analyse élémentaire : $\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{N}_4\text{O}_3\text{F}, 3\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$

5		C %	H %	N %
	théorie :	54,00	6,63	7,00
	trouvé :	53,81	6,70	7,43

EXEMPLE 11

Effets cardio-vasculaires chez le chien normotendu.

10 Chez le chien normotendu chloralosé (0,08 g/kg), l'activité des dérivés de l'invention, administrés par voie intra-veineuse aux doses de 1,25 à 10 mg/kg, a été mise en évidence par l'étude de différents paramètres :

- 15 - pression artérielle fémorale;
- fréquence cardiaque et conduction auriculo-ventriculaire;
- débit fémoral;
- force des contractions cardiaques;
- respiration.

20 Les dérivés étudiés entraînent une hypotension notable et durable à la dose de 10 mg/kg. La fréquence cardiaque est, soit légèrement ralentie, soit augmentée avec un retour à la fréquence normale rapide. Les paramètres : débit fémoral, inotropisme et respiration, sont peu influencés.

25 Les composés n° 1, 3, 5 et 9 ont donné des résultats particulièrement encourageants. L'abaissement de la pression artérielle moyenne s'est situé entre 15 et 25 mm de mercure.

EXEMPLE 12

Activité adrénolytique chez le chien.

30 Chez le chien chloralosé, les dérivés selon l'invention, administrés par voie intra-veineuse, à la dose de 5 mg/kg, diminuent les effets tensionnels de l'adrénaline et de la noradrénaline. L'inhibition de l'hypertension adrénalinique peut atteindre 80% pour certains dérivés suivant les cas. Elle s'accompagne ou non d'une modification de la bradycardie réflexe noradrénalinique
35 ou adrénalinique.

Les résultats obtenus figurent dans le tableau ci-après.

TABLEAU II

Composé	Dose (mg/kg)	Pourcentage d'inhibition de l'hypertension adrénalinique
n° 4	2,5	50 %
	5	50 %
	10	50 %
n° 5	5	80 %
n° 17	5	50 % (X)

(X) En outre, le composé n° 17 inhibe à 50% l'hypertension noradrénalinique, et augmente la bradycardie réflexe adrénalinique.

EXEMPLE 13

Activité adrénolytique sur vésicules séminales de rat.

In vitro, sur vésicules séminales de rats isolées, certains composés selon l'invention, utilisés à des concentrations de 10^{-5} à 4.10^{-5} mg/ml, entraînent une diminution des contractions adrénaliniques.

Les résultats obtenus pour trois dérivés de l'invention sont mentionnés au tableau III. Comparée à celle de l'yohimbine choisie comme substance de référence, cette activité adrénolytique est importante.

TABLEAU III

Composé	Concentration (mg/ml)	Pourcentage d'inhibition des contractions adrénaliniques
n° 1	2.10^{-5}	50%
n° 4	10^{-5}	50%
n° 6	4.10^{-5}	20%
Yohimbine	2.10^{-6}	50%

EXEMPLE 14

Activité antihypertensive chez le rat.

Sur des rats rendus hypertendus par pellets de DOCA, selon la technique décrite par GREEN D.M. (J. Lab. Clin. Med. 1948, 33, 853), les dérivés de l'invention sont administrés par voie

orale pendant cinq jours consécutifs.

Suivant les composés, les doses quotidiennes varient de 25 mg/kg à 50 mg/kg.

Les résultats consignés au tableau IV font apparaître pour les composés de l'invention un effet antihypertenseur important et supérieur à celui de l' α -méthyl dopa, choisie comme substance de référence.

TABLEAU IV

Composé	Dose per os (mg/kg)	Pression artérielle moyenne (mm de mercure)	
		Au début de l'expérience	Après 5 jours de traitement
n° 5	50	192	155
n° 17	25	205	174
n° 18	50	195	156
α -méthyl dopa	25	185	180
	100	185	160

EXEMPLE 15

Activité antiarythmique chez le chien.

La tachycardie ventriculaire digitalinique induite chez le chien par la méthode de LUCCHESI et HARDMAN (1961) est réduite par certains composés de l'invention administrés par voie intra-veineuse à 10 mg/kg.

Le rythme sinusal une fois restauré s'est maintenu pendant 2 à 5 minutes.

TABLEAU V

Composé	Dose (mg/kg)	Délai de retour au rythme sinusal après administration intra-veineuse
n° 5	10	10 secondes
n° 17	10	pas de réduction de la tachycardie
n° 18	10	30 secondes
Quinidine	10	1 minute

EXEMPLE 16

Activité antispasmodique sur duodenum isolé de cobaye.

Certains dérivés de l'invention inhibent les contractions du duodénum isolé obtenues soit par le chlorure de baryum, soit
5 par l'acétylcholine.

Les résultats figurent dans le tableau ci-après.

TABLEAU VI

10 Composé	Concentration (mg/ml)	Pourcentage d'inhibition des effets	
		du chlorure de baryum	de l'acétylcholine
n° 1	10^{-5}	34%	62%
n° 24	10^{-5}	21%	12%

15

EXEMPLE 17

On peut utiliser en thérapeutique humaine des comprimés présentant avantageusement la composition suivante :

- Dimaléate de (p-acétamidophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(isopropylcarbamoylméthyl)-4-pipérazine
20 (composé n° 17 selon l'exemple 2) 50 mg
- excipients q.s. pour un comprimé de 250 mg

Les doses quotidiennes sont de 1 à 5 comprimés.

EXEMPLE 18

25 On peut utiliser en thérapeutique humaine des comprimés sécables présentant avantageusement la composition suivante :

- Dimaléate de (p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(pyrrolidiny-1)-carbonylméthyl-4-pipérazine
30 (composé n° 18 selon l'exemple 2) 100 mg
- excipients q.s. pour un comprimé de 500 mg

Les doses quotidiennes sont de 2 à 4 comprimés sécables.

EXEMPLE 19

On peut utiliser en thérapeutique humaine un soluté injectable présentant avantageusement la composition suivante :

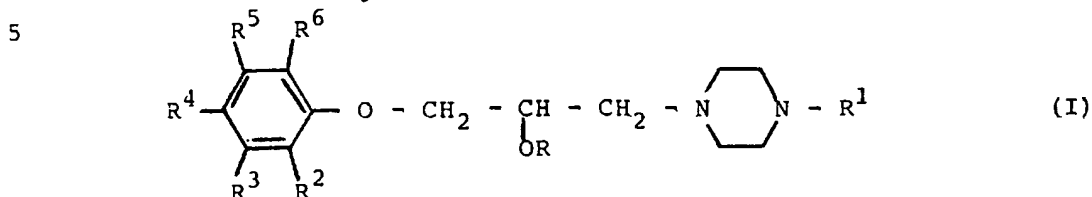
- 35 - Dichlorhydrate de (p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(hydroxy-2-éthyl)-4-pipérazine
(composé n° 5 selon l'exemple 1) 10 mg
- eau pour préparation injectable q.s. pour 1 ampoule de 1 ml.

Posologie : injection intra-musculaire ou intra-veineuse d'une ampoule 1 à 3 fois par jour.

Bien entendu, l'invention n'est pas limitée aux exemples donnés ci-dessus, elle est susceptible de nombreuses variantes, 5 accessibles à l'homme de l'art, suivant les applications envisagées et sans s'écarter pour cela de l'esprit de l'invention.

REVENDICATIONS

1.- Nouveaux composés dérivés de la N(phénoxy-3-hydroxy-2-propyl)pipérazine N'-substituée, caractérisés en ce qu'ils présentent la formule générale :



10 dans laquelle :

R désigne : - soit un atome d'hydrogène

- soit un radical alkyle inférieur, acyle inférieur, nitro ou carbamoyle,

15 R^1 désigne : 1) soit un groupement $-(CH_2)_n-R^7$ dans lequel n peut prendre les valeurs 1, 2, ou 3, R^7 représente

a) soit l'un des radicaux suivants : hydroxy, alcoxy, aryloxy substitué ou non, nitro-oxy, amino, mono- ou dialkylamino, cyano, carboxy, alcoxycarbonyle, aroyloxy substitué ou non, notamment par un ou plusieurs radicaux alcoxy inférieurs, carbazoyle, méthylène-dioxy-3,4-phényle,

20

b) soit un groupement $-CO-N \begin{matrix} \nearrow R^8 \\ \searrow R^9 \end{matrix}$

dans lequel R^8 et R^9 sont identiques ou non et représentent :

25 - soit un atome d'hydrogène,

- soit un radical alkyle ou alcényle,

- soit un radical phényle substitué ou non,

ou bien R^8 et R^9 forment ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle pouvant comporter d'autres hétéroatomes tels que des atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre,

30

c) soit un groupement $-CO-NH-N=CH-R^{10}$

dans lequel R^{10} représente un radical alkyle, alcényle, ou phényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements alcoxy inférieurs,

35 d) soit le groupement (diméthyl-2,5-pyrrolyl-1)-carbamoyle,

e) soit, lorsque $n=1$, un groupement $-CH(OH)-R^{11}$, R^{11} désignant un radical hydroxyméthyle, alcoxyméthyle, phényle, benzyle,

ou un groupement $-CH_2-N \begin{matrix} \nearrow Ra \\ \searrow Rb \end{matrix}$ où Ra et Rb identiques ou diffé-

rents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle, ou forment avec l'atome d'azote un hétérocycle tel que pyrrolidino ou morpholino,

2) soit un groupement $-CO-R^{12}$

5 dans lequel R^{12} représente un radical alkyle, alcényle, aralkyle ou aralcényle pouvant être substitués sur le noyau aromatique par un ou plusieurs atomes d'halogène, groupement hydroxy ou alcoxy inférieurs,

3) soit un radical benzimidazolyle,

10 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 et R^6 sont identiques ou non, et désignent :

1) soit un atome d'hydrogène ou d'halogène,

2) soit un groupe alkyle inférieur, alcényle inférieur, nitro, phényle, ou acylamino, tel qu'acétamido,

ou bien, parmi ces cinq substituants, deux d'entre eux consécutifs
15 forment avec le radical phényle qui les porte un radical α - ou β -naphtyle, les autres substituants étant de préférence des atomes d'hydrogène.

2.- Nouveaux composés selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils sont sous la forme de sels d'addition avec des acides
20 pharmaceutiquement acceptables.

3.- Nouveaux composés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que R^1 est un groupement $-(CH_2)_n-R^7$ dans lequel R^7 représente un radical hydroxyle, un radical amino éventuellement substitué par un ou deux radicaux alkyle inférieurs, un radical
25 carboxy ou alcoxycarboxy, notamment éthoxycarbonyl, un radical carbamoyl, éventuellement substitué par un radical alkyle inférieur, un radical pyrrolylcarbamoyl, ou un radical pyrrolidino-carbonyl.

4.- Nouveaux composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que R est H, R^4 est le fluor ou
30 un radical acétamido ou R^2 est un radical allyle, les autres substituants R^2 à R^6 étant de préférence l'hydrogène.

5.- Nouveaux composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les
35 dérivés suivants :

(p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(diisopropylcarbamoylméthyl)-4-pipérazine;

(p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(éthoxycarbonylméthyl)-4-pipérazine;

- (p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(éthoxycarbonyl-2-éthyl)-4-pipérazine;
- (p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-cyanométhyl-4-pipérazine;
- (p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(hydroxy-2-éthyl)-4-pipé-
- 5 razine;
- (p-acétamidophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(hydroxy-2-éthyl)-4-pipérazine;
- (o-allylphénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(hydroxy-2-éthyl)-4-pipé-
- 10 razine;
- (p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(diisopropylamino-2-éthyl)-4-pipérazine;
- (o-allylphénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(diisopropylamino-2-éthyl)-4-pipérazine;
- (p-acétamidophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(diisopropylamino-2-
- 15 éthyl)-4-pipérazine;
- (p-chlorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(éthoxycarbonylméthyl)-4-pipérazine;
- (p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(benzoyloxy-2-éthyl)-4-pipérazine;
- 20 (o-allylphénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(benzoyloxy-2-éthyl)-4-pipérazine;
- | (diméthyl-2,3-phénoxy)-3-hydroxy-2-propyl | -1-(éthoxycarbonylméthyl)-4-pipérazine;
- | (biphénylyl-2-oxy)-3-hydroxy-2-propyl)-1-(éthoxycarbonylméthyl)-
- 25 4-pipérazine;
- (8-naphtoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(éthoxycarbonylméthyl)-4-pipérazine;
- (p-acétamidophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(isopropylcarbamoyleméthyl)-4-pipérazine;
- 30 (p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(pyrrolidino-carbonylméthyl)-4-pipérazine;
- (p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-carbamoylméthyl-4-pipé-
- 35 razine;
- chlorhydrate de (p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(triméthoxy-3,4,5-cinnamoyl)-4-pipérazine;
- (p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(dihydroxy-2,3-propyl)-4-pipérazine;

- (p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(cyano-2-éthyl)-4-pipé-
razine ;
- (p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(carboxy-2-éthyl)-4-pipé-
razine ;
- 5 (p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(amino-2-éthyl)-4-pipé-
razine ;
- (p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(amino-3-propyl)-4-pipé-
razine ;
- (p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-carbazoylméthyl-4-pipé-
10 razine ;
- (p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(carbazoyl-2-éthyl)-4-
pipérazine ;
- (p-chlorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-carbazoylméthyl-4-pipé-
razine ;
- 15 [(diméthyl-2,3-phénoxy)-3-hydroxy-2-propyl]-1-carbazoylméthyl-4-
pipérazine ;
- [(biphényl-2-oxy)-3-hydroxy-2-propyl]-1-carbazoylméthyl-4-
pipérazine ;
- (8-naphtoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-carbazoylméthyl-4-pipérazine ;
- 20 (p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-4-pipérazinyl-1-acétyl-
hydrazone de triméthoxy-3,4,5-benzaldéhyde ;
- [(p-chlorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-4-pipérazinyl-1]-acétyl-
hydrazone de dichloro-3,4-benzaldéhyde ;
- {[(diméthyl-2,3-phénoxy)-3-hydroxy-2-propyl]-4-pipérazinyl-1}-
15 acétylhydrazone de triméthoxy-3,4,5-benzaldéhyde ;
- {[(biphényl-2-oxy)-3-hydroxy-2-propyl]-4-pipérazinyl-1}-acétyl-
hydrazone de triméthoxy-3,4,5-benzaldéhyde ;
- (8-naphtoxy-3-hydroxy-2-propyl)-4-pipérazinyl-1]-acétylhydrazone
de triméthoxy-3,4,5-benzaldéhyde ;
- 30 (p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-[(diméthyl-2,5-pyrrolyl-
1)-carbamoylméthyl]-4-pipérazine ;
- (p-fluorophénoxy-3-diméthylcarbamoyloxy-2-propyl)-1-(diisopropyl-
amino-2-éthyl)pipérazine ;
- (p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(isopropyl-amino-2-éthyl)-
35 4-pipérazine ;
- (p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-benzimidazole-4-pipé-
razine ;
- (p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(méthylène dioxo-3,4-
benzyl)-4-pipérazine ;

(p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(morpholino-3-hydroxy-2-propyl)-4-pipérazine ;

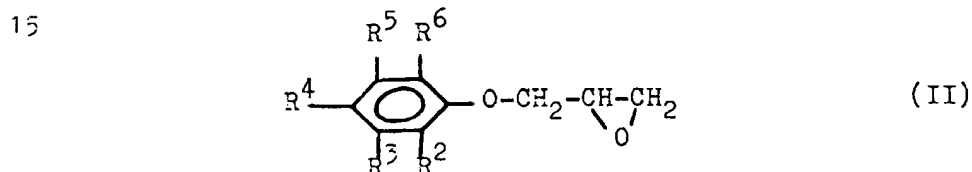
(p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(pyrrolidino-3-hydroxy-2-propyl)-4-pipérazine ;

5 (p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(diethylamino-3-hydroxy-2-propyl)-4-pipérazine ;

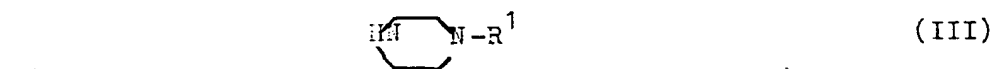
(p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(phényl-2-hydroxy-2-éthyl)-4-pipérazine ;

10 (p-fluorophénoxy-3-hydroxy-2-propyl)-1-(triméthoxy-3',4',5'-benzoyl oxy éthyl)-4-pipérazine ;

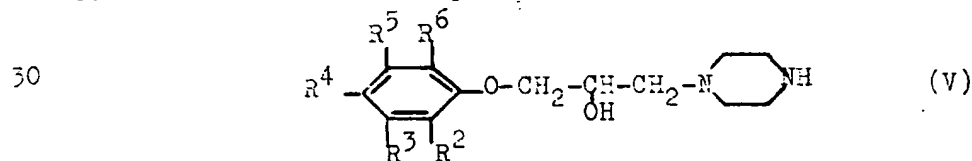
6.- Procédé de préparation des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que, pour obtenir les dérivés de formule (I) où R est H, on fait réagir un époxyde de formule générale :



20 dans laquelle R^2 , R^3 , R^4 , R^5 et R^6 ont la signification déjà mentionnée, sur une pipérazine substituée au niveau de l'un des atomes d'azote, de formule générale :



dans laquelle R^1 a la signification déjà mentionnée ;
ou l'on condense un composé de formule générale :



dans laquelle R^2 , R^3 , R^4 , R^5 et R^6 ont la signification déjà
35 mentionnée, avec un composé de formule $X-R^1$,
ou si R^1 représente $-CH_2-CH(OH)-R^{11}$, on fait réagir un composé
de formule (V) avec un époxyde de formule $CH_2-CH(R^{11})-$

ou si R^1 représente $-(CH_2)_n-CN$ et si n est 2 ou 3, on fait réagir un composé de formule (V) sur l'acrylonitrile ou le cyanure d'allyle.

7.- Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que
5 l'on fait subir à un composé de formule (I) où R^1 est un radical $-(CH_2)_n-R^7$ où R^7 est un groupe cyano, une hydrolyse acide pour obtenir le dérivé correspondant où R^7 est un groupe carboxy, ou une réduction pour obtenir le dérivé correspondant où R^7 est un groupe amino.

10 8.- Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (I) où R^1 est $-(CH_2)_n-R^7$ où R^7 est un radical alcoxycarbonyl avec l'hydrate d'hydrazine pour obtenir le dérivé correspondant où R^7 est un radical carbazoyl.

15 9.- Procédé selon la revendication 6 ou 8, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (I) où R^1 est $-(CH_2)_n-R^7$ et R^7 est un radical carbazoyl avec un aldéhyde de formule $R^{10}-CHO$ pour obtenir le dérivé correspondant où R^7 est un radical $-CO-NH-N=CH-R^{10}$, ou avec l'acétonylacétone pour obtenir le dérivé correspondant où R^7 est le radical (diméthyl-2,5-pyrrolyl-1)-carbamoyl.
20

10.- Procédé selon l'une quelconque des revendications 6 à 9, caractérisé en ce que pour obtenir un composé de formule (I) où R est différent d'un atome d'hydrogène, on fait réagir le
15 composé correspondant de formule (I) où R est l'hydrogène avec un composé de formule RY , Y étant une fonction labile telle qu'un atome d'halogène.

11.- Médicaments, caractérisés en ce qu'ils contiennent à titre de principe actif, au moins un des composés selon l'une
30 quelconque des revendications 1 à 5.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.